

551,549

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年10 月14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/088564 A1(51) 国際特許分類⁷: G06F 19/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004704

(22) 国際出願日: 2004 年3 月31 日 (31.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

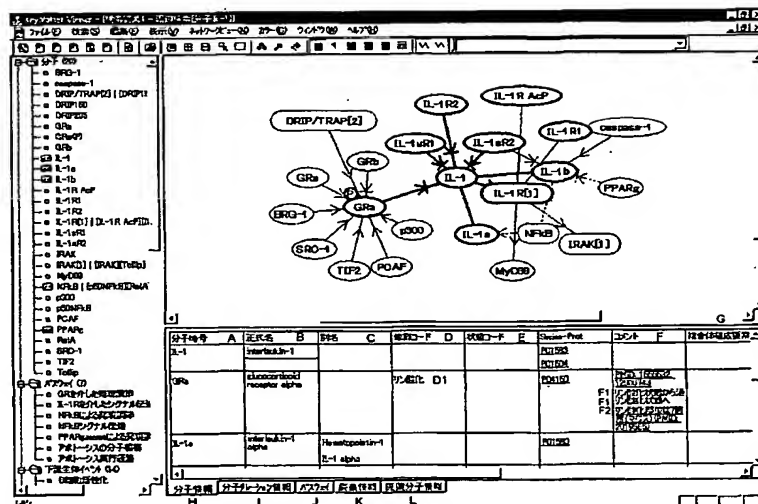
(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/458,366 2003 年3 月31 日 (31.03.2003) US
特願2003-107401 2003 年4 月11 日 (11.04.2003) JP(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社
医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINALMOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒1130033 東京
都文京区本郷5丁目2番5号 角川本郷ビル4F
Tokyo (JP).(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 板井 昭子 (ITAI,
Akiko) [JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目
2番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計
研究所内 Tokyo (JP). 富岡 伸夫 (TOMIOKA, Nobuo)
[JP/JP]; 〒1130033 東京都文京区本郷5丁目2番
5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所
内 Tokyo (JP). 重高 誠 (SHIGETAKA, Makoto) [JP/JP];
〒1130033 東京都文京区本郷5丁目2番5号 角川
本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo
(JP). 福田 美紀 (FUKUDA, Miki) [JP/JP]; 〒1130033 東京
都文京区本郷5丁目2番5号 角川本郷ビル4F
株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: MOLECULAR FUNCTION NETWORK DISPLAY METHOD

(54) 発明の名称: 分子機能ネットワークの表示方法



A...MOLECULE ABBREVIATION
B...MOLECULE PROPER NAME
C...ALIAS
D...MODIFICATION CODE
D1...PHOSPHATE
E...STATE CODE
F...COMMENT
F1...FROM PHOSPHATE STATE TO PERPHOSPHATE STATE
F2...PHOSPHATE PORTIONS AT 7 POSITIONS (MOUSE) (MPID: 2019685)

G...COMPOSITE STRUCTURE ELEMENT
H...MOLECULE INFORMATION
I...MOLECULE RELATION INFORMATION
J...PASS WAY
K...SICKNESS INFORMATION
L...MEDICAL MOLECULE INFORMATION

(57) Abstract: There are provided: a graphical user interface for generating a molecular function network of an arbitrary range according to specification by a user and displaying the molecular function network in graphics; and a graphical user interface including a molecular network window for displaying a molecular network contained in the molecular function network and an information window for displaying at least one information selected from a group consisting of a molecule, a molecule pair, and a biological event

[続葉有]

WO 2004/088564 A1



(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

contained in the molecular function network, and characterized in that operation is performed by interlocking items associated in the molecular network window and the information window. It is possible to freely process and display a molecular function network containing biological event information including a sickness event by using a computer.

(57) 要約: 利用者の指示に応じて任意の範囲の分子機能ネットワークを生成し、該分子機能ネットワークをグラフィックス表示するグラフィカルユーザーインターフェース; 並びに、分子機能ネットワークに含まれる分子ネットワークを表示する分子ネットワークウインドウと、該分子機能ネットワークに含まれる分子、分子対、及び生体イベントからなる群から選ばれる 1 以上の情報を表示する情報ウインドウとを備え、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の互いに関連する項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。病態イベントを含む生体イベントの情報を含む分子機能ネットワークを、コンピュータを用いて自在に処理して表示することができる。

明 細 書

分子機能ネットワークの表示方法

技術分野

本発明は、生物情報処理の分野に属し、特に生体分子及びその生物学的機能、生体内の現象及び疾患に関する情報を表示し操作するためのグラフィカルユーザーインターフェース、プログラム、装置及び媒体に関する。

背景技術

生体中には、核酸、蛋白質などの生体高分子の他に、アミノ酸、ペプチド、脂質、糖質、低分子化合物など多様な分子が存在する。これらの生体分子は、生体内で他の分子と結合、競合、相互作用、酵素反応などの特異的な関係を持つことにより機能している。また、医薬分子や栄養素のように生体外から摂取された分子も、生体分子と特異的な関係を持つことにより、生体の機能に関与したり影響を与えたりしている。このような生体内での分子間の関係は、分子を頂点とし、関係をもつ分子の間を辺で結んだグラフとして表わすことができる。このように分子間の関係をグラフとして表現したものを、以下「分子ネットワーク」とよぶ。

分子ネットワークに対して、その中の分子が生体内で果している機能に関する情報や、その中の分子が関係することにより引き起こされる生体内の現象（以下「生体イベント」とよぶ）に関する情報を付加することにより、生体の分子レベルのメカニズムを表現することができる。また、疾患はある種の生体イベントが極端に亢進または抑制された状態として捉えることができ、疾患において変化している生体イベント（以下「病態イベント」とよぶ）の情報を分子ネットワークに付加することにより、疾患の分子レベルのメカニズムを表現することができる。このように分子の機能に関する情報や生体イベント（病態イベントを含む）の情報を付加した分子ネットワークを、以下「分子機能ネットワーク」とよぶ。分子

機能ネットワークをコンピュータにより生成し、処理する方法については、PCT/JPO1/07830号明細書及びPCT/JPO3/02847号明細書に記載されている。

分子ネットワークを表示する方法としては、ある一定範囲の分子ネットワークを、その中の分子が重ならないよう適切に配置した図として描くことにより行われてきた。分子ネットワークは、人間が手で描画することもできるが、コンピュータにより描画して表示することもできる。コンピュータにより分子ネットワークを描く方法の例としてはKEGG、EcoCyc、GeNetなどがあるが、これらの方法は分子の機能に関する情報や生体イベントの情報を含む分子機能ネットワークを自在に表示することはできない。また、PCT/JPO1/07830号明細書及びPCT/JPO3/02847号明細書も、分子機能ネットワークをデータ構造として生成して処理する方法は示しているものの、それを自在にグラフィックス表示する方法については開示していない。

発明の開示

本発明の課題は、生体イベントの情報を含む分子機能ネットワークを、コンピュータを用いて自在に処理して表示する方法及びシステムを提供することにある。より具体的には、利用者の指示に応じて任意の範囲の分子機能ネットワークを生成してグラフィックス表示し、生体イベントの情報と分子ネットワークとの関係を利用者が容易に調べることを可能にする手段を提供することが本発明の課題である。

生体イベントは相互に関連をもつ場合があり、そのような関連を利用者が容易に調べることを可能にする手段を提供することも本発明の課題である。さらに、生体分子からなる分子機能ネットワークのみならず、医薬分子や生体外に由来する分子、異生物種の生体分子などを含む分子機能ネットワークを利用者が容易に調べることを可能にする手段を提供することも本発明の課題である。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、利用者の指示に応

じて任意の範囲の分子機能ネットワークを生成する手段と、該分子機能ネットワークをグラフィックス表示する手段と、表示された分子機能ネットワーク中の任意の要素を利用者が指定してさらに分子機能ネットワークの生成とグラフィックス表示を行う手段を組み合わせることにより、上記の課題を解決できることを見出した。

本発明によれば、利用者の指示に応じて任意の範囲の分子機能ネットワークを生成し、該分子機能ネットワークをグラフィックス表示するグラフィカルユーザーインターフェースが提供される。また、本発明により、分子機能ネットワークに含まれる分子ネットワークを表示する分子ネットワークウインドウと、該分子機能ネットワークに含まれる分子、分子対、及び生体イベントからなる群から選ばれる1以上の情報を表示する情報ウインドウとを備え、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の互いに関連する項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェースも提供される。

本発明の好ましい態様により、下記の発明が提供される。

分子ネットワークウインドウ中の分子対と、該分子対の量的及び／又は質的な変動に起因して起こり、又は該分子対の量的及び／又は質的な変動の原因となる生体イベントの情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子と、該分子の量的及び／又は質的な変動に起因して起こり、又は該分子の量的及び／又は質的な変動の原因となる生体イベントの情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子と該分子に対して作用する医薬／生理活性分子の情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子のリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の分子と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作するこ

とを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子及び／又は分子対に関する情報のリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

分子及び／又は分子対に関する情報をカテゴリ化又は階層化して表示することを特徴とする上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子及び／又は分子対が帰属する生物学的パスウェイのリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

生物学的パスウェイをカテゴリ化又は階層化して表示することを特徴とする上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

分子ネットワークウインドウ中の分子及び／又は分子対が関係する生体イベントの情報のリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の該分子及び／又は分子対と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

生体イベントを階層化して表示することを特徴とする上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

階層化した生体イベントとして Gene Ontology を用いる上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

病態イベントの情報のリストを表示するウインドウを備え、該リストウインドウ中で互いに関連する項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

病態イベントをカテゴリ別に表示することを特徴とする上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

病態イベントを階層化して表示することを特徴とする上記のグラフィカルユーザー

ーインターフェース；

病態イベントに関係する生体分子の量的及び／又は質的な変動に関する情報のリストを含む上記のグラフィカルユーザーインターフェース；

分子機能ネットワークの情報に対してキーワード検索を行ない、該検索でヒットした項目を分子ネットワークウインドウ及び／又は関連するリストウインドウ中で強調して表示することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；
分子ネットワークウインドウ中の1又は2以上の分子及び／又は分子対を選択し、該分子及び／又は分子対を端点として指定してコネクト検索により分子機能ネットワークを生成して表示することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース；

修飾状態及び／又は活性化状態の情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

生体イベントの情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；
生理活性分子の作用の対象となる生体分子の情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

分子及び／又は分子対の量的及び／又は質的状态を表わす数値情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

数値情報として、DNA マイクロアレイ、プロテオミクス、メタボロミクスのいずれかの実験法により得られたものを用いることを特徴とする上記の分子機能ネットワークの表示方法；

異なる生物種の mRNA または蛋白質に関する数値情報を ortholog の関係に基づいて対応付けすることを特徴とする上記の分子機能ネットワークの表示方法；

分子対の関連付け情報に基づいて、描画方法により分子対を結ぶ辺を区別して表

示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

2以上の生体分子からなる複合体を表示するにあたり、複合体を表わす一つの記号で表示するか、あるいは各構成分子を表わす複数の記号で表示するかを切り替えることが可能であることを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対が関係する生体イベントを頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対を作用の標的とする生理活性分子を頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対が関係する生物学的パスウェイ及び／又は他の分子ネットワークを頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

2以上の端点から共通上流分子又は共通下流分子に至る分子ネットワークをコネクト検索により生成し、該共通上流分子又は共通下流分子をマーク付けして表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法；

一度生成した分子ネットワークの中で1以上の分子を指定して再度コネクト検索を行ない、そこで生成される部分的な分子ネットワークを元のネットワーク中でマークして表示する方法；

上記のいずれかに記載のグラフィカルユーザーインターフェース又は表示方法を実行する分子機能ネットワークの表示プログラム；

上記の表示方法を実行する分子機能ネットワークの表示プログラム；

上記のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な媒体；及び

上記のプログラムを実行可能な分子機能ネットワークの表示装置。

図面の簡単な説明

第1図は、本発明のグラフィカルユーザーインターフェースの表示例を示す図である。

第2図は、複合体を展開して表示する例を示す図である。

第3図は、修飾状態及び／又は活性化状態により分子を区別して表示する例を示す図である。

第4図は、分子の間の関係に応じて分子を結ぶ辺を区別して表示する例を示す図である。

第5図は、分子ネットワークに生体イベントとパスウェイを加えて表示する例を示す図である。太い矢印で結ばれた「粘液分泌」「気管支収縮」などが生体イベントであり、太い矢印で結ばれた「アラキドン酸カスケード」などがパスウェイである。

第6図は、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の分子対の項目を連動して表示した例を示す図である。

第7図は、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の病態イベントの項目を連動して表示した例を示す図である。

第8図は、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の医薬分子情報の項目を連動して表示した例を示す図である。

第9図は、転写因子による蛋白質の発現制御の分子ネットワークのパーティション化グラフによる表示例を示す図である。

第10図は、分子ネットワーク中の一つの分子を起点として指定してコネクト検索を行ない、分子ネットワークの拡張を行なう例を示す図である。

第11図は、2つの分子から共通上流分子を検索して分子ネットワーク中で共通上流分子をマークして表示する例を示す図である。検索の起点とした分子は*印で、共通上流分子は#印で、それぞれマークされている。

第12図は、一度生成した分子ネットワーク中で、起点となる分子と終点となる分子を指定して、それらの間を再度コネクト検索して得られる部分ネットワー

クをマークして表示した例を示す図である。

第13図は、階層化して表現された病態イベントの情報と分子ネットワークを連動して操作するグラフィカルユーザーインターフェースの表示例を示す図である。

第14図は、階層化して表現された生体イベントの情報である Gene Ontology と分子ネットワークを連動して操作するグラフィカルユーザーインターフェースの表示例を示す図である。

第15図は、分子ネットワークと様々な生物情報や関連情報との結び付けの概念を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、適宜図面を参照しつつ本発明の実施形態を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれにより限定されるものではない。

本明細書における用語の意味又は定義は以下の通りである。

「生体」とは、例えばオルガネラ、細胞、組織、臓器、生物個体を含む概念である。また、バクテリア、ウイルス、プリオンのように生物に寄生する生命体も生体の概念に含まれる。

「生体イベント」とは、生体において内因的に又は外因的に現れるすべての現象、応答、反応、症状を含む概念である。具体的な例として、転写、細胞の遊走、細胞の接着、細胞分裂、神経回路興奮、血管収縮、血圧上昇、血糖低下、発熱、痙攣、異種生物及びウイルスなど寄生体による感染その他を挙げることができる。また、光や熱などの生体外部からの物理的な刺激に対する応答も生体イベントの概念に含めることができる。

「病態イベント」とは、「生体イベント」に含まれる概念であって、「生体イベント」が亢進、低下又は質的に変化した結果、疾患又は病態であると判断できる状態をいう。例えば、血圧上昇の「生体イベント」が異常に亢進した結果の「病態イベント」として高血圧又は高血圧症を挙げることができ、血糖が正常範囲を

超えた結果の「病態イベント」として高血糖又は糖尿病を挙げることができる。また、上記の例のように単一の生体イベントに関連するものだけではなく、複数の種類の生体イベントが関連している病態イベントもある。さらに、疾患名、症状・症候、臨床検査項目、疾患分類、合併症などの疾患に関係する情報も、本発明においては広い意味で病態イベントの情報として扱うことができる。

「分子」には、生体中に存在する核酸、蛋白質、脂質、糖質、有機化合物、無機化合物、金属イオン等が含まれる。また、生体外に存在するか生体外から摂取される医薬分子、栄養素、環境汚染物質、毒物などの分子も本発明の「分子」に含まれる。「生体分子」とは生体内にもともと存在する分子のほか、ウイルス若しくは細菌などの外来生物がもともと有する分子も含む。「生理活性分子」とは、1以上の生理活性を有する分子を意味し、医薬を含む概念として用いる。

「関連付け」とは、分子、サブネット、生体イベント、病態イベント、遺伝子から選ばれる2以上のデータ項目の間に直接的又は間接的に関連性があると示すこと又は記録することをいう。「関連付け情報」とは「関連付け」することにより記録された情報のことをいう。「分子対」とは関連付けされた2以上の分子の集合を意味する。分子及び／又は分子対を端点としてコネクト検索を行う方法については、例えばPCT/JPO1/07830号明細書又はPCT/JPO3/02847号明細書に詳細に記載されている。

「生物学的パスウェイ」とは、名前をつけて呼ばれる一定の範囲の分子ネットワークのことをいう。以下、単に「パスウェイ」と略して呼ぶ場合がある。パスウェイの例としては、例えば、解糖系、クエン酸回路、MAP キナーゼカスケード、Caspase カスケードなどが挙げられるが、任意の範囲の分子ネットワークに便宜的に名前をつけてパスウェイとして扱うことができることは言うまでもない。

第1図に本発明実施形態のグラフィカルユーザーインターフェースの表示例を示す。本実施形態のグラフィカルユーザーインターフェースは、分子機能ネットワークに含まれる分子ネットワークを表示する分子ネットワークウィンドウと、該分子機能ネットワークに含まれる分子、分子対、及び生体イベント／病態イベ

ント（以下、生体イベント、及び生体イベントに含まれる病態イベントの両者又はそのいずれかを意味するために生体イベント／病態イベントと表示する場合がある）からなる群から選ばれる 1 以上の情報を表示する情報ウインドウとを含むことを特徴とする。

本実施形態で対象とする分子機能ネットワークのデータは、例えば PCT/JPO1/07830 号明細書又は PCT/JPO3/02847 号明細書に記載の方法により準備することができる。同明細書に記載の方法によれば、利用者が指定した任意の分子、生体イベント又は病態イベントを含む任意の範囲の分子機能ネットワークのデータを生成することが可能である。また、別の態様としては、例えば文献又は総説等に記載された分子機能ネットワークの情報を適切なコード化方法により表現したデータを用いてもよい。

分子ネットワークウインドウ及び情報ウインドウは、第 1 図のように独立なウインドウとして表示してもよいし、片方のウインドウが他方のウインドウ中に含まれるように表示してもよい。また、複数の分子ネットワークウインドウ及び情報ウインドウを同時に表示してもよい。例えば、一つの情報ウインドウには詳細な情報を表示し、もう一つの情報ウインドウには表示項目のタイトルや略号など概略情報のみを表示することもできる。さらに別の態様としては、複数の分子ネットワークウインドウに対して一つの情報ウインドウを表示してもよい。

分子ネットワークウインドウには、分子を頂点（頂点は「ノード」と呼ばれる場合もある）とし、関係をもつ分子の間を辺で結んだグラフとして分子ネットワークを表示することができる。分子を表わす頂点は、例えば蛋白質には楕円形、低分子には長方形というように、分子の種類に応じた記号により表示することができる。頂点という用語は、一点のみを意味するものではなく、面積を有する領域を含めて広義に解釈する必要がある。

複数の分子が複合体を形成して一体として機能している場合には、該複合体を 1 つの分子と同様に一つの頂点として表示してもよい。この場合、複合体であることを表わす別の記号により該複合体を表示するのが好ましい。また、第 2 図に

示すように、複合体を構成する分子を複合体を表わす記号中に展開して表示してもよい。利用者が必要に応じて、複合体を展開しない表示方法と、展開した表示方法とを切り替えられることは、本発明のグラフィカルユーザーインターフェースの好ましい実施形態の一つである。展開した場合の複合体の表現は第2図のものに限らず、複合体の構成要素が区別できるような表現であれば、いかなるものを用いてもよいことは言うまでもない。

リン酸化などの修飾を受けることにより分子ネットワーク中での他の分子との関係が変化する分子については、分子の修飾状態毎に別々の頂点を置いて分子ネットワークを表現してもよい。また、活性又は不活性の状態の違いにより他の分子との関係が変化する分子については、分子の活性化状態の違いごとに別々の頂点を置いて分子ネットワークを表現してもよい。この場合、頂点の位置には、第3図に示すように分子を表わす記号に修飾状態及び／又は活性化状態を表わす記号を付したものを表示するか、あるいは修飾状態及び／又は活性化状態に応じて異なる種類の記号を表示して、修飾状態及び／又は活性化状態を区別できるようにするとよい。第3図は記号の一つの例であり、分子の修飾状態及び／又は活性化状態の違いが利用者に容易に分かるような記号であれば、どのような記号を用いてもよいことは言うまでもない。

本発明の好ましい実施形態の一つとして、分子及び／又は分子対の量的及び／又は質的状态を表わす数値情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示する分子ネットワークの表示方法が提供される。こうした数値情報の例としては、DNA マイクロアレイ（DNA チップともよばれる）を使った実験で測定される mRNA の量のデータ、プロテオミクス実験で測定される蛋白質の量のデータ、メタボローム実験で測定される代謝産物（主に低分子物質である）の量のデータなどを挙げることができる。こうした物質の存在量の絶対値だけでなく、2以上の異なる状態（例えば異なる細胞や臓器など）の間での物質の存在量の比率の値も数値データとして用いることができる。

上記の数値情報が mRNA の量に関するものである場合は、mRNA によりコードさ

れる蛋白質に対応する分子ネットワーク中の分子を色分けして表示するとよい。色分け以外の方法として、分子ネットワーク中で分子を表す記号の大きさや種類を数値情報に基づいて変化させてもよい。測定対象の mRNA や蛋白質が、分子ネットワーク中の蛋白質と異なる生物種由来のものである場合には、生物種間の蛋白質の対応関係に関する ortholog の情報に基づいて、測定対象の mRNA や蛋白質に対応する蛋白質を分子ネットワーク中で特定し、該蛋白質を数値情報に基づいて色付けすることもできる。こうした数値情報に基づく分子ネットワーク中の分子の表示方法は、利用者が実験データを分子ネットワークに照らして解釈するうえで有用である。

関係をもつ分子（すなわち分子対）の間の辺の描き方（描画方法）は、該分子の間の関係に応じて変えてもよい。例えば、第4図のように、分子間の結合の関係を実線矢印で、阻害分子とその標的分子の間の関係を横棒付き矢印で、転写因子と転写制御される蛋白質との関係を点線矢印で、酵素反応に関わる基質、生成物、触媒する酵素の関係を分岐した矢印で表現することができる。矢印の方向はシグナル伝達の方角に従って決めるとよいが、方向が定められないような場合は矢印なしの単純な線を描いてもよい。このような線の種類による表現のほか、分子の間の関係に応じて線の太さや色分けを変えてもよい。

上記のように分子間の関係に応じて分子間の辺の描き方を変えることにより、第1図、第5図、及び第8図に示したように、シグナル伝達、酵素反応、転写因子による蛋白質の発現調節など、異なる種類の分子間の関係を含む分子ネットワークを利用者が理解しやすい形で表示できるようになる。また、第5図および第8図に示したように、蛋白質（楕円形で示されている）の間の関係と低分子（長方形で示されている）の酵素反応による変換（代謝）の関係を、一つの分子ネットワークと一緒に含めて表示できる。このように、分子間の関係に応じて分子間の辺の描き方を変えることにより、異なる種類の分子間の関係を含む分子ネットワークを表示することは、本発明の好ましい実施形態の一つである。

分子間の関係の種類に応じてコネクト検索の際に分子間を連結するか否かを制

御して、異なる分子ネットワークを生成して表示することも本発明の好ましい実施形態の一つである。例えば、分子間の関係として酵素反応の関係だけをコネクト検索に用いることにより、代謝系やキナーゼカスケードのような酵素反応だけからなる分子ネットワークを生成して表示することができる。また、分子間の関係として転写因子と転写制御される蛋白質との関係だけをコネクト検索に用いることにより、蛋白質の転写制御の分子ネットワークを生成して表示することができる。このような分子間の関係の種類例としては、酵素反応、活性化、不活性化、阻害、結合、蛋白質の発現誘導、蛋白質の発現抑制などを挙げることができる。分子間の関係の種類分け方はこれらに限らないし、2以上の種類の分子間の関係を用いてもよいことは言うまでもない。

分子ネットワークを構成する各分子（頂点）の位置は、利用者がマウス等の入力装置を用いて対話的に定めてもよいが、より好ましくは、各分子を表わす記号がなるべく重ならない最適な配置になるように計算により決定するとよい。このための計算アルゴリズムとしては、例えば Force Directed Method や Layer Drawings などの方法 (G. D. Battista et al., Graph Drawing -Algorithms for the Visualization of Graphs, Chapter 9 & 10, Prentice Hall, 1999) を用いることができる。

コネクト検索により多数の分子を含む分子ネットワークが生成された場合には、上記の最適配置の方法だけでは分子ネットワークのグラフが複雑になりすぎて利用者が容易に理解できない場合がある。このような場合には、さらに以下のような方法で「パーティション化グラフ」として分子ネットワークを表示してもよい。この方法は、1つの分子ネットワークのグラフが複数の領域（以下、「パーティション」とよぶ）に分割され、パーティション毎にそれに属するノードが最適配置されるように描画されることを特徴とする。

分子ネットワークのグラフのあるノードと直接連結しているノードのことを、以下「隣接ノード」とよぶ。分子ネットワーク中の各ノードのうちで、隣接ノードを一定以上もつノードをパーティションの中心となるノード（以下、「中心ノード」とよぶ）とする。

ド」とよぶ)として選択する。中心ノードとそれに連結している隣接ノードによりパーティションを構成する。分子ネットワーク全体について複数のパーティションを決定した後に、各パーティションの中心ノードを最適な位置に配置する。この目的には、上記の計算アルゴリズムやシュミレーティッドアニーリング法を用いることができる。

このようにして中心ノードの暫定的な配置を決定した後、パーティション毎に隣接ノードを最適配置する。最後に、異なるパーティションに属する分子同士の衝突を回避しつつ、各パーティションの中心ノードと隣接ノードの配置を再調整する。この目的には、例えば Force Transfer 法を用いることができる。第 9 図にこのようにして配置を決定したパーティション化グラフの表示例を示す。

本発明の実施形態の一つとして、分子ネットワークウインドウに表示された分子ネットワークのグラフの各ノードの配置を表す座標をファイルに保存し、利用者が望む時に分子ネットワークの配置を再現できるようにする方法が提供される。別の実施形態として、分子ネットワークのグラフを構成する分子(グラフのノードに該当する)と分子対(グラフの辺に該当する)のリストをファイルに保存し、利用者が望む時にコネクト検索を再実行することなく該分子ネットワークを再現できるようにする方法も提供される。さらに、これら 2 種類の方法を合わせて行なうことにより、利用者が一度生成して表示した分子ネットワークを、利用者が望む時に配置まで含めて容易に再現することが可能となる。これらの方法を実行するグラフィカルユーザーインターフェースも本発明の実施形態の一つである。

本発明の実施形態の一つとして、分子ネットワークウインドウ中の 1 又は 2 以上の分子及び/又は分子対を選択し、該分子及び/又は分子対を端点として指定してコネクト検索により分子ネットワークを生成して表示することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェースが提供される。この場合に、コネクト検索により生成された分子ネットワークは新しい分子ネットワークウインドウに表示もよいし、元の分子ネットワークに追加して表示してもよい。元の分子ネットワークに追加することにより、利用者は対話的かつ容易に分子ネットワークの拡

張を行うことができる。第10図に、このような分子ネットワークの拡張操作の例を示す。

分子ネットワークのグラフに対して、該分子ネットワークに関係する生体イベントを頂点として加えて描いてもよい。この場合、生体イベントを分子とは異なる記号により表示することが好ましい。例えば、ある分子と分子の関係が成立する（すなわち分子対が形成される）ことにより引き起こされる生体イベント（以下、下流生体イベントとよぶ）については、該分子対（又は分子対のいずれかの分子）から該下流生体イベントに向けて矢印を描くとよい。ある生体イベントが起こることにより、ある分子と分子の関係が成立する（すなわち分子対が形成される）ようになる場合には、該生体イベント（以下、上流生体イベントとよぶ）から該分子対（又は分子対のいずれかの分子）に向けて矢印を描くとよい。

分子ネットワークのグラフに対して、該分子ネットワーク中の分子が関係するパスウェイを頂点として加えて描いてもよい。この場合、パスウェイを分子とは異なる記号により表示することが好ましい。例えば、ある分子対が形成されることにより、あるパスウェイが作動するような場合には、該分子対（又は分子対のいずれかの分子）から該パスウェイ（以下、「下流パスウェイ」とよぶ）に向けて矢印を描くとよい。あるパスウェイが作動することにより、ある分子対が形成されるようになる場合には、該パスウェイ（以下、「上流パスウェイ」とよぶ）から該分子対（又は分子対のいずれかの分子）に向けて矢印を描くとよい。

上記のように分子ネットワークに生体イベント及び／又はパスウェイを加えて描く場合には、分子と生体イベント及び／又はパスウェイとを表わす記号がなるべく重ならない最適な配置となるように計算により決定するとよい。第5図に、このようにして描かれた生体イベントとパスウェイとを含む分子ネットワーク表示の例を示す。このような表示により、利用者は分子機能ネットワーク中の分子ネットワークと生体イベント及び／又はパスウェイとの関係を容易に理解することが可能となる。また、生体イベントと同様に、病態イベントを分子ネットワー

クに加えて描いてもよい。

分子ネットワークのグラフの描き方の別の実施形態として、2以上の分子の共通の上流又は下流に存在する分子(以下それぞれ「共通上流分子」「共通下流分子」とよぶ)に至る分子ネットワークをコネクト検索により生成し、共通上流分子又は共通下流分子をマークして表示する方法が提供される。第11図に、2つの分子から共通上流分子に至る分子ネットワークをコネクト検索により生成し、共通上流分子をマークして表示した例を示す。マークの方法としては、第11図のように共通上流分子又は共通下流分子に記号を付す方法のほか、それらの分子を色づけしたり異なる記号を用いて表示したりする方法を用いることができる。

共通上流分子の検索は、起点として指定した各分子からシグナル伝達、酵素反応、転写制御などの分子対の方向を考慮して上流方向(第11図では矢印の逆方向)にコネクト検索を行ない、共通の分子に辿りつくまでコネクト検索を再帰的又は逐次的に繰り返すことにより行うことができる。共通上流分子は一つに限らず、第11図のように2つ以上の共通上流分子が見つかる場合もある。共通下流分子の検索も、分子対の方向を逆向きに考慮する以外はまったく同様の方法により行うことができる。

共通上流分子を検索して表示することにより、利用者は複数の分子の存在量や状態の変化に対して共通に影響を与える分子を容易に知ることができる。共通下流分子を検索して表示することにより、利用者は複数の分子から共通に影響を受けて、その存在量や状態が変化する分子を容易に知ることができる。PCT/JPO3/02847号明細書に記載されているとおり、コネクト検索は分子に限らず、サブネット、生体イベント、病態イベント、医薬分子、遺伝子など任意の情報項目間の関連付けを用いて行うことができるので、共通上流分子/共通下流分子の検索もこれらの分子以外の情報項目を起点として行うことができるのは言うまでもない。

分子ネットワークのグラフの描き方のさらに別の実施形態として、一度生成した分子ネットワークの中で1以上の分子を指定して再度コネクト検索を行ない、

そこで生成される分子ネットワーク（元の分子ネットワークの部分ネットワークとなる）をマークして表示する方法が提供される。第12図に一度生成した分子ネットワーク中で、1つの分子（図中*印で示す）を起点として、2つの分子（図中#印で示す）を終点として、これらの間をつなぐ部分ネットワークをコネクト検索により求めてマークした例を示す（部分ネットワークに属する分子を反転表示で示した）。この表示方法は、例えばある蛋白質の発現をノックアウト、RNA干渉（RNAi）などの方法により抑制した場合や、ある蛋白質の機能をトランスジェニック（ノックインともよばれる）の方法により改変した場合に、影響を受ける分子ネットワークの範囲を予測する目的に有用である。

情報ウインドウには、表示対象の分子機能ネットワークに含まれる分子、分子対、生体イベント／病態イベントの情報を表示する。情報の表示形式は特に限定されないが、例えば分子、分子対、生体イベント（病態イベントを含む）といった情報のカテゴリ別に表形式で表示するのが好ましい。以下の説明では、情報ウインドウをそこに表示する情報の内容に応じて、例えば「分子情報ウインドウ」、「病態情報ウインドウ」などとよぶことがある。

生体イベントの情報は、互いの関連性に基づいてグループ化かつ／又は階層化して整理すると便利な場合がある。生体イベントの情報の階層化の例としては、Gene Ontology Consortium（<http://www.geneontology.org>）による「Gene Ontology」が挙げられる。本発明の好ましい実施形態の一つとして、Gene Ontologyのように階層化して表現された生体イベントを、利用者が階層を容易に把握できるようなツリー形式などの形式で情報ウインドウに表示し、各階層のデータ項目と分子ネットワークウインドウ中の項目とを連動して操作可能にするグラフィカルユーザーインターフェースが提供される。

病態イベントの情報も、生体イベントと同様にグループ化かつ／又は階層化して整理すると便利な場合がある。病態イベントのうち、疾患名の階層化の例としては、World Health Organization (WHO)による「International Classification of Diseases (ICD)」が挙げられる。疾患名や症状を含む病態イベントの階層化の

例としては、International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Associations (IFPMA)によるMedDRAやCollege of American Pathologists (CAP)によるSNOMEDが挙げられる。本発明の好ましい実施形態の一つとして、これらの階層化して表現された病態イベントの情報を、利用者が階層を容易に把握できるようなツリー形式などの形式で情報ウインドウに表示し、各階層のデータ項目と分子ネットワークウインドウ中の項目とを連動して操作可能にするグラフィカルユーザーインターフェースが提供される。

分子ネットワークとパスウェイ、生体イベント、病態イベント、医薬分子などの情報項目との間の関係の強さを適切な方法で定量化し、各情報項目に対して関係の強さを示す数値又はマーカを表示することにより、利用者はより容易かつ適切に各情報項目間の関係を理解できるようになる。

こうした関係の強さの定量化の例として、分子ネットワークウインドウ中に表示された分子のうちで、ある情報項目（パスウェイ、生体イベント、病態イベント、医薬分子など、分子に関連付けされうる情報項目であれば何でもよい）に関連付けされている分子を数え、その数（以下、「関連付け分子数」とよぶ）を関係の強さの指標値として用いる方法が挙げられる。

個々の関連付けの情報に関係の強さを表すウエイトが含まれている場合には、分子数を数える際にそれらのウエイトを積算してもよく、また別の方法として、ウエイトに基づいて分子を数えるか否かを判断してもよい。関連付け分子数自体を指標値として用いてもよいし、別の方法として、関連付け分子数を以下のいずれかの分子数で割って得られる比率を指標値として用いてもよい；分子ネットワーク中の全表示分子数、又は本発明のデータベース中の分子のうちで該情報項目に関連付けされている分子の数。

情報ウインドウ中の各情報項目に対して、このように算出した関係の強さの指標値を表示することにより、利用者は、ある情報項目と表示された分子ネットワークとがどの程度強く関係を持つかを容易に理解できるようになる。指標値を表示する方法の他に、指標値に応じて適切なマーカを付加する方法や、情報項目

を色分け又は強調表示する方法を用いてもよい。

本発明の好ましい実施形態の特徴の一つに、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の互いに関連する項目を連動して操作可能とすることがある。以下にその具体的な実施例を示すが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されないことは言うまでもない。

実施例

以下の実施例では、「生体分子情報データベース」、「生体分子連鎖データベース」、「医薬分子情報データベース」、及び「病態連鎖データベース」が用意されていることを前提とする。生体分子情報データベースには、生体分子に関する情報を保存する。保存する情報の例としては、分子略号、シノニム、構造コード、機能コード、生物種、生成臓器、存在臓器などがある。生体分子連鎖データベースには、互いに関係をもつ生体分子の対に関する情報を保存する。保存する情報の例としては、対を構成する二つの分子の正式名称と分子略号、該関係が成立する条件、該関係に伴って起こる生体イベントの情報などがあげられる。

「医薬分子情報データベース」には、医薬分子に関する情報を保存する。保存する情報の例としては、医薬分子の名称、分子略号、適用疾患、標的生体分子などがあげられる。「病態連鎖データベース」には、疾患に関する情報を保存する。保存する情報の例としては、疾患名、疾患において量的又は質的に変化がみられるキー分子、病態イベント、症状・症候、合併症、疾患分類、臨床検査項目などがあげられる。これらの各カテゴリーの項目を保存するだけでなく、異なるカテゴリーに属する項目間の関係に関する情報も保存しておくことが望ましい。

上記の各種データベースの構成方法、及びそれらのデータベースを用いて分子機能ネットワークを生成する方法としては、PCT/JPO1/07830号明細書又はPCT/JPO3/02847号明細書に記載されている方法を用いることができる。

実施例 1

第 1 図に、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の分子の項目を連動して表示する例を示す。まず、システムは利用者の指定に応じて適切な範囲の分子機能ネットワークを生成する。分子ネットワークウインドウには、上記の方法に従って分子ネットワークを表示する。つぎに、利用者が分子ネットワークウインドウ中の任意の頂点（分子に対応する）又は辺（分子と分子の関係に対応する）をクリックすると、システムは該当する分子をクエリーとして分子情報データベースを検索し、得られた分子情報を情報ウインドウに表示する。第 1 図では、利用者が見やすいように分子情報をカテゴリ毎に別カラムに分けて画面右下の情報ウインドウに表示している。この表示方法により、利用者は分子ネットワーク中の任意の分子についての情報を容易に閲覧することができる。

上記で辺がクリックされた場合には、辺の両端にある分子それぞれについて分子情報データベースの検索を行ない、検索結果をマージして情報ウインドウへの表示を行えばよい。さらに、クリックした頂点又は辺の周辺を分子ネットワークのトポロジーに基づいて検索することで、トポロジー的に一定範囲内にある分子のリストを得た後に、該リスト中の各分子について分子情報データベースの検索を行ない、検索結果をマージして情報ウインドウへの表示を行ってもよい。第 1 図では、クリックした分子（IL-1）から 1 パス以内にある分子について画面右下の情報ウインドウへの表示を行った例を示している。この表示方法により、利用者は分子ネットワーク中の任意の分子の周囲にある分子についての情報を容易に閲覧することができる。

利用者がクリックした分子又は辺を、分子ネットワークウインドウ中で色や描画線幅の変更により強調して表示することにより、利用者はクリックした分子又は辺と情報ウインドウ中の表示内容との関連をより容易に理解できる。また、クリックした分子又は辺の周囲にある分子をトポロジーに基づいて検索した場合には、第 1 図の右上の分子ネットワーク表示中にあるようにクリックした分子だけでなく該周囲分子も強調して表示するとよい。

本実施例の分子情報データベースの検索はデータベースの全エントリを対象として行っても良いが、分子機能ネットワーク生成時に該ネットワークに含まれる分子だけを含む分子情報データベースのサブセットを抽出しておき、該サブセットを検索対象とすることにより、より高速に実施することができる。

さらに、分子情報データベースの上記のサブセットを用いて、分子ネットワークウインドウへの分子ネットワークの表示と同時に、該分子ネットワークに含まれる全ての分子の情報を分子情報ウインドウに表示してもよい。この場合は、利用者が分子ネットワークウインドウ中の頂点又は辺をクリックした時に、上記と同様の方法で分子情報の検索を行ない情報ウインドウ中の該当する分子の情報を強調表示するとよい。この強調表示により、利用者は分子ネットワーク中の任意の分子についての情報を容易に閲覧することができる。また逆に、利用者が分子情報ウインドウ中の項目をクリックした場合には、分子ネットワークウインドウ中の該当する分子を強調表示するとよい。

実施例 2

第 6 図に、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の分子対の項目を連動して表示した例を示す。まず、システムは利用者の指定に応じて適切な範囲の分子機能ネットワークを生成する。分子ネットワークウインドウには、上記の方法に従って分子ネットワークを表示する。つぎに、利用者が分子ネットワークウインドウ中の任意の辺（分子と分子の関係に対応する）をクリックすると、システムは辺の両端の分子からなる分子対を分子連鎖データベースから検索し、該当する分子対に関する情報を情報ウインドウに表示する。

利用者が分子ネットワークウインドウ中の任意の分子をクリックした場合には、システムは該分子をいずれか一方に含む分子対を分子連鎖データベースから検索し、該当する分子対に関する情報を情報ウインドウに表示する。また、実施例 1 の方法により、利用者がクリックした分子又は辺の周囲にある分子をトポロジーに基づいて検索した場合には、システムは該周辺分子を含む分子対を分子連鎖デ

データベースから検索し、該当する分子対に関する情報を情報ウインドウに表示するとよい。

実施例1の分子ネットワークウインドウ中でクリックした分子又は辺の強調表示は、本実施例でも用いることができる。強調表示により、利用者はクリックした分子又は辺と分子対情報ウインドウ中の表示内容との関連をより容易に理解できる。第6図の例では、利用者がクリックした分子 IL-1 から1パス以内にある分子について、IL-1 との間の分子対の情報（図中では「分子リレーション情報」と付記されている）が右下の情報ウインドウに表示されている。

本実施例の分子連鎖データベースの検索はデータベースの全エントリを対象として行ってもよいが、分子機能ネットワーク生成時に該ネットワークに含まれる分子だけを含む分子連鎖データベースのサブセットを抽出しておき、該サブセットを検索対象とすることにより、より高速に実施することができる。

さらに、分子連鎖データベースの上記のサブセットを用いて、分子ネットワークウインドウへの分子ネットワークの表示と同時に、該分子ネットワークに含まれる全ての分子対の情報を分子対情報ウインドウに表示してもよい。この場合は、利用者が分子ネットワークウインドウ中の頂点又は辺をクリックした時に、上記と同様の方法で分子対の検索を行ない情報ウインドウ中の該当する分子対の情報を強調表示するとよい。この強調表示により、利用者は分子ネットワーク中の任意の分子対についての情報を容易に閲覧することができる。また逆に、利用者が分子対情報ウインドウ中の項目をクリックした場合には、分子ネットワークウインドウ中の該当する辺を強調表示するとよい。

実施例3

第7図に、分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の病態イベントの項目を連動して表示した例を示す。右上の分子ネットワークの表示では、病態連鎖データベース中のキー分子の情報に基づいて、疾患において量的又は質的に変化がみられるキー分子を白黒反転表示してある（IL-1, NFkB, PPARg などの分子）。

利用者がキー分子の一つである IL-1 を分子ネットワーク表示上でクリックすると、システムは病態連鎖データベース中の情報に基づいて、該キー分子（すなわち IL-1）が関係をもつ疾患（下線がついた「関節リウマチ」）を左側の概略情報ウインドウで強調表示する。同時に、システムは該疾患に関する情報を病態連鎖データベースから抽出し、右下の詳細情報ウインドウに各項目を表示する。この際、該疾患に関する情報を全て表示してもよいが、クリックされたキー分子に関連をもつ項目だけを表示するようにすると、キー分子と各情報項目間の関係を把握するのに便利である。第 7 図は IL-1 に関連する項目だけを表示した例であり、例えばキー分子（図中では「メディエート分子」と付記されている）である IL-1 が「COX-2 発現（滑膜細胞）」という病態イベントや、「滑膜炎」という症状などと関係をもつことを示している。

実施例 4

第 8 図に分子ネットワークウインドウと情報ウインドウ中の医薬分子情報の項目を連動して表示した例を示す。右上の分子ネットワークの表示では、医薬分子情報データベースの標的生体分子の情報に基づいて、医薬分子の作用の標的となる生体分子を白黒反転表示してある（ALDR, HK などの分子）。

利用者が標的生体分子の一つである ALDR を分子ネットワーク上でクリックすると、システムは医薬分子情報データベース中の情報に基づいて、該標的分子（すなわち ALDR）を標的とする医薬（下線がついた「epalrestat」）を左側の概略情報ウインドウで強調表示する。同時に、システムは該医薬分子に関する情報を医薬分子情報データベースから抽出し、右下の詳細情報ウインドウに各項目を表示する。

実施例 5

第 13 図に、階層化して表現された病態イベントの情報と分子ネットワークを連動して操作するグラフィカルユーザーインターフェースの例を示す。システム

は、左側の情報ウインドウに病態イベントのうちの疾患名の情報を階層化して表示する。このウインドウ中で、利用者が例えば「虚血性心疾患／狭心症／冠攣縮」の項目をクリックすると、システムは病態連鎖データベース中の情報に基づいて該疾患名に対応するキー分子を検索し、キー分子のうちで右上の分子ネットワークウインドウ中に含まれている TXA2 分子を強調表示する。

それと同時に、システムは右下の情報ウインドウに該疾患名に対応するキー分子の一覧を表示し、該疾患における TXA2 分子の変化の種類（+ は増加あるいは活性化を表す）と、その変化に関係する病態イベントの情報を階層的に表示する。キー分子の変化と病態イベントとの因果関係は右向き又は左向きの矢印により示される。このように、階層化して表現された病態イベントの情報と分子ネットワークを連動して操作可能とすることにより、利用者は病態イベントの情報と分子ネットワーク中の分子との関係を容易に閲覧し理解することができる。

実施例 6

第 14 図に、生体イベントの階層化表現の一種である Gene Ontology の情報と分子ネットワークを連動して操作するグラフィカルユーザーインターフェースの例を示す。システムは、左側の情報ウインドウに Gene Ontology の情報を階層化して表示する。このウインドウ中で、利用者が例えば “prostanoid biosynthesis” の項目をクリックすると、システムは生体分子連鎖データベース中の情報に基づいて該項目に対応する分子を検索し、それらの分子のうちで右上の分子ネットワークウインドウ中に含まれている分子（COX, COX-1, COX-2, L-PGDS, PGIS）を強調表示する。

それと同時に、システムは右下の情報ウインドウに該生体イベント（Gene Ontology の項目）に関する詳細な情報を表示する。ここでは利用者がクリックした項目（prostanoid biosynthesis）だけでなく、Gene Ontology の下位の階層に登録されている項目についても詳細情報を表示している。このように階層化して表現された生体イベントの情報と分子ネットワークを連動して操作可能とするこ

とにより、利用者は生体イベントの情報と分子ネットワーク中の分子との関係を容易に閲覧し理解することができる。

また、本実施例では生体イベントの各項目と表示された分子ネットワークとの関係の強さを、生体イベントの各項目の左側の小さな黒点により表示している。例えば”prostanoid biosynthesis”の項目の左側には2つと3つの黒点がそれぞれ縦に並んで表示されている。これらのうち、左のカラムの黒点の数は分子ネットワーク中の分子のうちで該生体イベントに関連をもつ分子の比率を表し、右のカラムの黒点の数は該生体イベントに関連をもつ全分子のうちで分子ネットワーク中に表示された分子の比率を表している。黒点の数は比率の値に応じて、適宜調節して表示している。

産業上の利用可能性

本発明の方法及びグラフィカルユーザーインターフェースにより、生体分子、生体イベント、病態イベント、医薬分子、遺伝子などの様々な生物情報を分子機能ネットワークに結び付けて容易に閲覧することが可能となる。本発明の方法及びグラフィカルユーザーインターフェースで扱う、分子ネットワークと種々の生物情報及び関連情報との結び付きの概念を第15図に示す。

請 求 の 範 囲

1. 利用者の指示に応じて任意の範囲の分子機能ネットワークを生成し、該分子機能ネットワークをグラフィックス表示するグラフィカルユーザーインターフェース。
2. 分子機能ネットワークに含まれる分子ネットワークを表示する分子ネットワークウィンドウと、該分子機能ネットワークに含まれる分子、分子対、及び生体イベントからなる群から選ばれる1以上の情報を表示する情報ウィンドウとを備え、分子ネットワークウィンドウと情報ウィンドウ中の互いに関連する項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。
3. 分子ネットワークウィンドウ中の分子対と、該分子対の量的及び／又は質的な変動に起因して起こり、又は該分子対の量的及び／又は質的な変動の原因となる生体イベントの情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。
4. 分子ネットワークウィンドウ中の分子と、該分子の量的及び／又は質的な変動に起因して起こり、又は該分子の量的及び／又は質的な変動の原因となる生体イベントの情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。
5. 分子ネットワークウィンドウ中の分子と該分子に対して作用する医薬／生理活性分子の情報とを互いに関連付けて表示し、該表示項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。
6. 分子ネットワークウィンドウ中の分子のリストを表示するウィンドウを備え、分子ネットワーク中の分子と該リストウィンドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。
7. 分子ネットワークウィンドウ中の分子及び／又は分子対に関する情報のリストを表示するウィンドウを備え、分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対と該リストウィンドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカ

ルユーザーインターフェース。

8. 分子ネットワークウインドウ中の分子及び／又は分子対が帰属する生物学的パスウェイのリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。

9. 分子ネットワークウインドウ中の分子及び／又は分子対が関係する生体イベントの情報のリストを表示するウインドウを備え、分子ネットワーク中の該分子及び／又は分子対と該リストウインドウ中の項目とを連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。

10. 病態イベントの情報のリストを表示するウインドウを備え、該リストウインドウ中で互いに関連する項目を連動して操作することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。

11. 病態イベントをカテゴリ別に表示することを特徴とする請求の範囲第10項に記載のグラフィカルユーザーインターフェース。

12. 病態イベントに関係する生体分子の量的及び／又は質的な変動に関する情報のリストを含む請求の範囲第10項に記載のグラフィカルユーザーインターフェース。

13. 分子機能ネットワークの情報に対してキーワード検索を行ない、該検索でヒットした項目を分子ネットワークウインドウ及び／又は関連するリストウインドウ中で強調して表示することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。

14. 分子ネットワークウインドウ中の1又は2以上の分子及び／又は分子対を選択し、該分子及び／又は分子対を端点として指定してコネクト検索により分子機能ネットワークを生成して表示することを特徴とするグラフィカルユーザーインターフェース。

15. 修飾状態及び／又は活性化状態の情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネ

ットワークの表示方法。

16. 生体イベントの情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

17. 生理活性分子の作用の対象となる生体分子の情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

18. 分子及び／又は分子対の量的及び／又は質的状态を表わす数値情報に基づいて、記号及び／又は色の種類により分子及び／又は分子対を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

19. 分子対の関連付け情報に基づいて、描画方法により分子対を結ぶ辺を区別して表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

20. 2以上の生体分子からなる複合体を表示するにあたり、複合体を表わす一つの記号で表示するか、あるいは各構成分子を表わす複数の記号で表示するかを切り替えることが可能であることを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

21. 分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対が関係する生体イベントを頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

22. 分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対を作用の標的とする生理活性分子を頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

23. 分子ネットワーク中の分子及び／又は分子対が関係する生物学的パスウェイ及び／又は他の分子ネットワークを頂点として表示し、該分子及び／又は分子対と該頂点との間を辺で結んで表示することを特徴とする分子機能ネットワークの表示方法。

24. 請求の範囲第1項ないし第14項のいずれか1項に記載のグラフィカルユーザーインターフェース又は表示方法を実行する分子機能ネットワークの表示プ

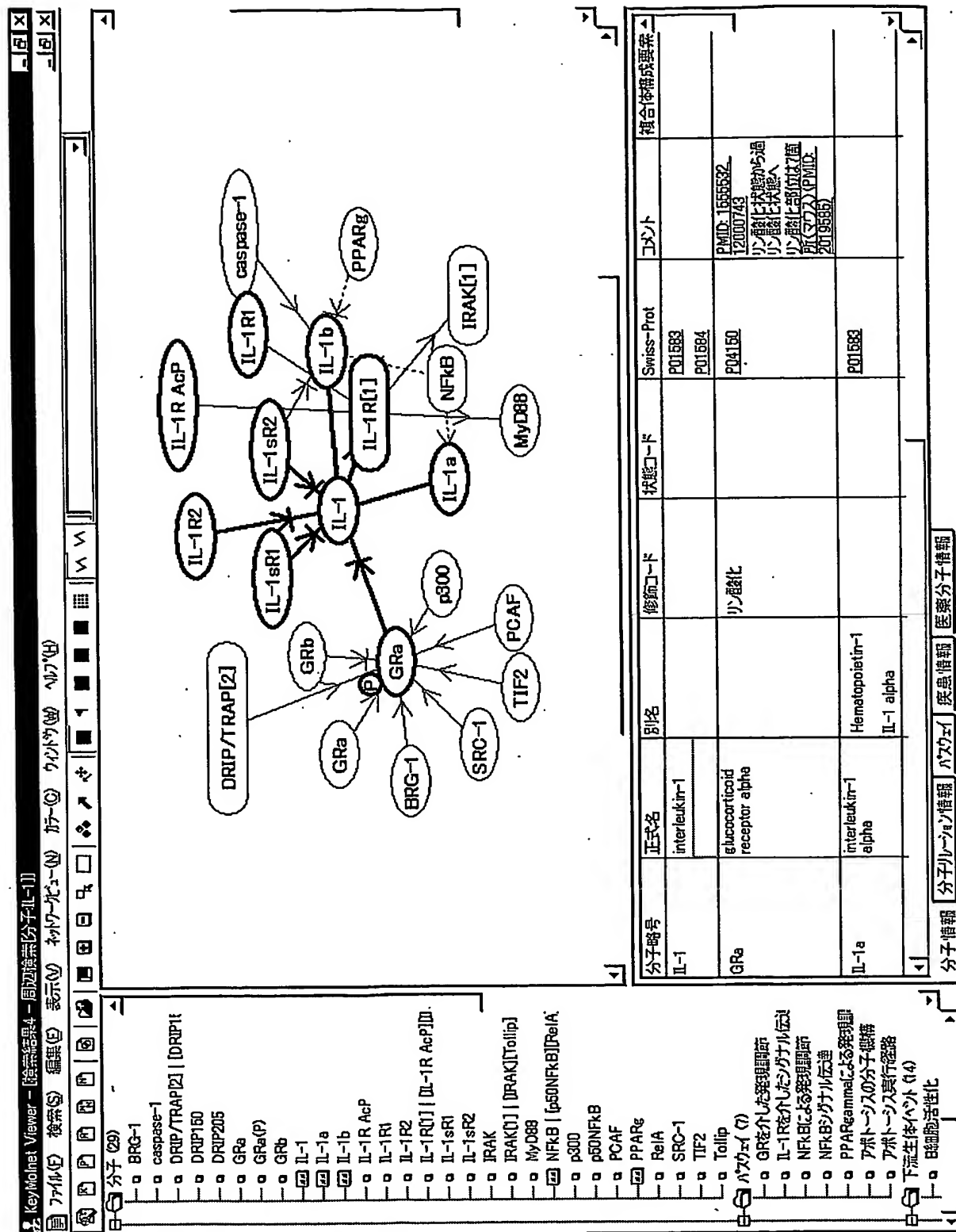
プログラム。

25. 請求の範囲第15項ないし第23項のいずれか1項に記載の表示方法を実行する分子機能ネットワークの表示プログラム。

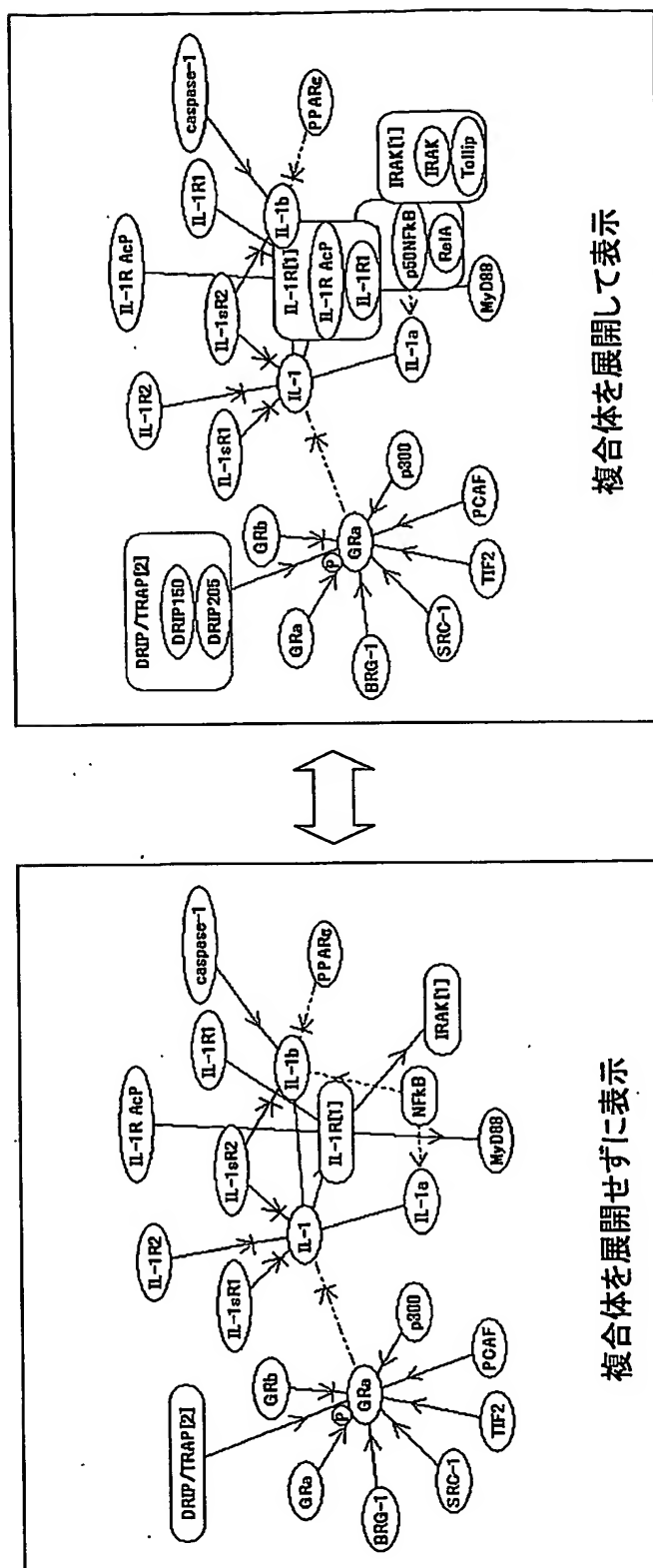
26. 請求の範囲第24項又は第25項に記載のプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な媒体。

27. 請求の範囲第26項に記載のプログラムを実行可能な分子機能ネットワークの表示装置。

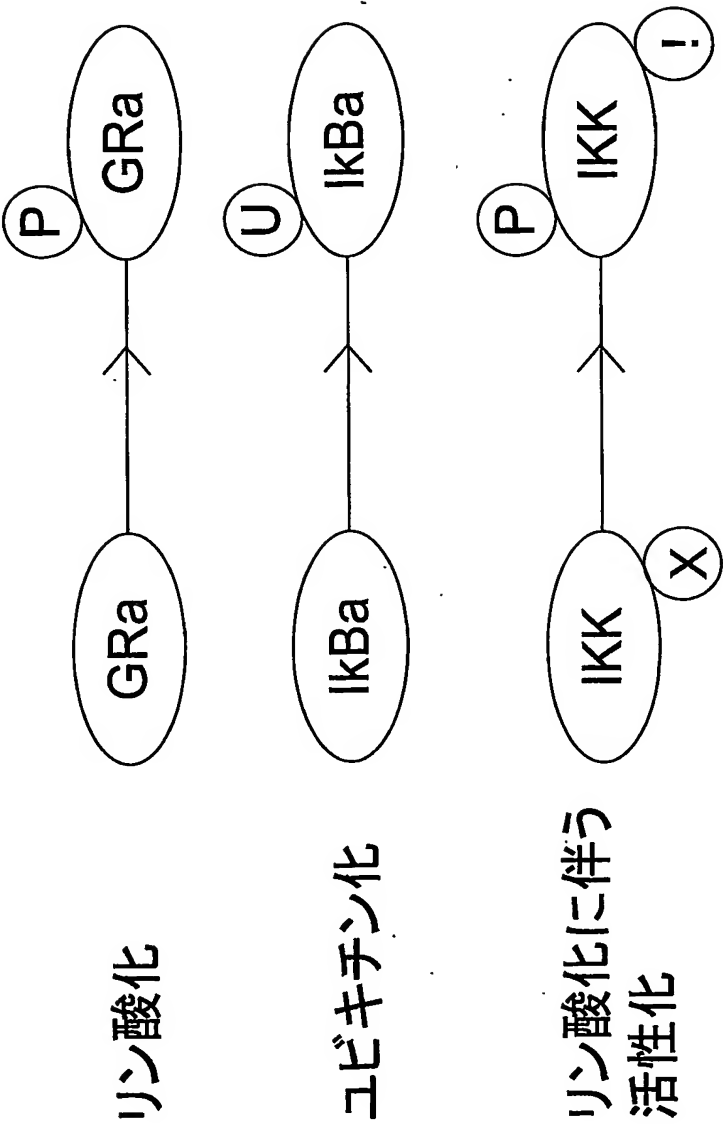
第1図



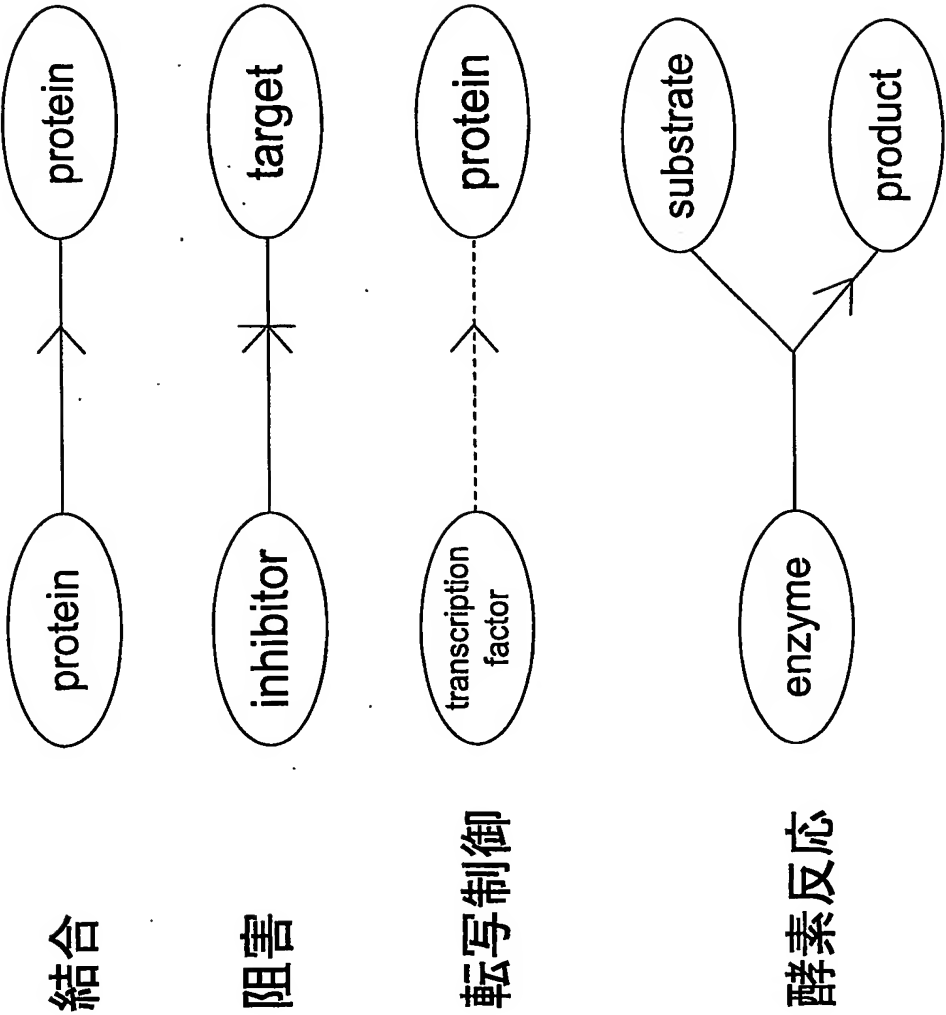
第 2 図

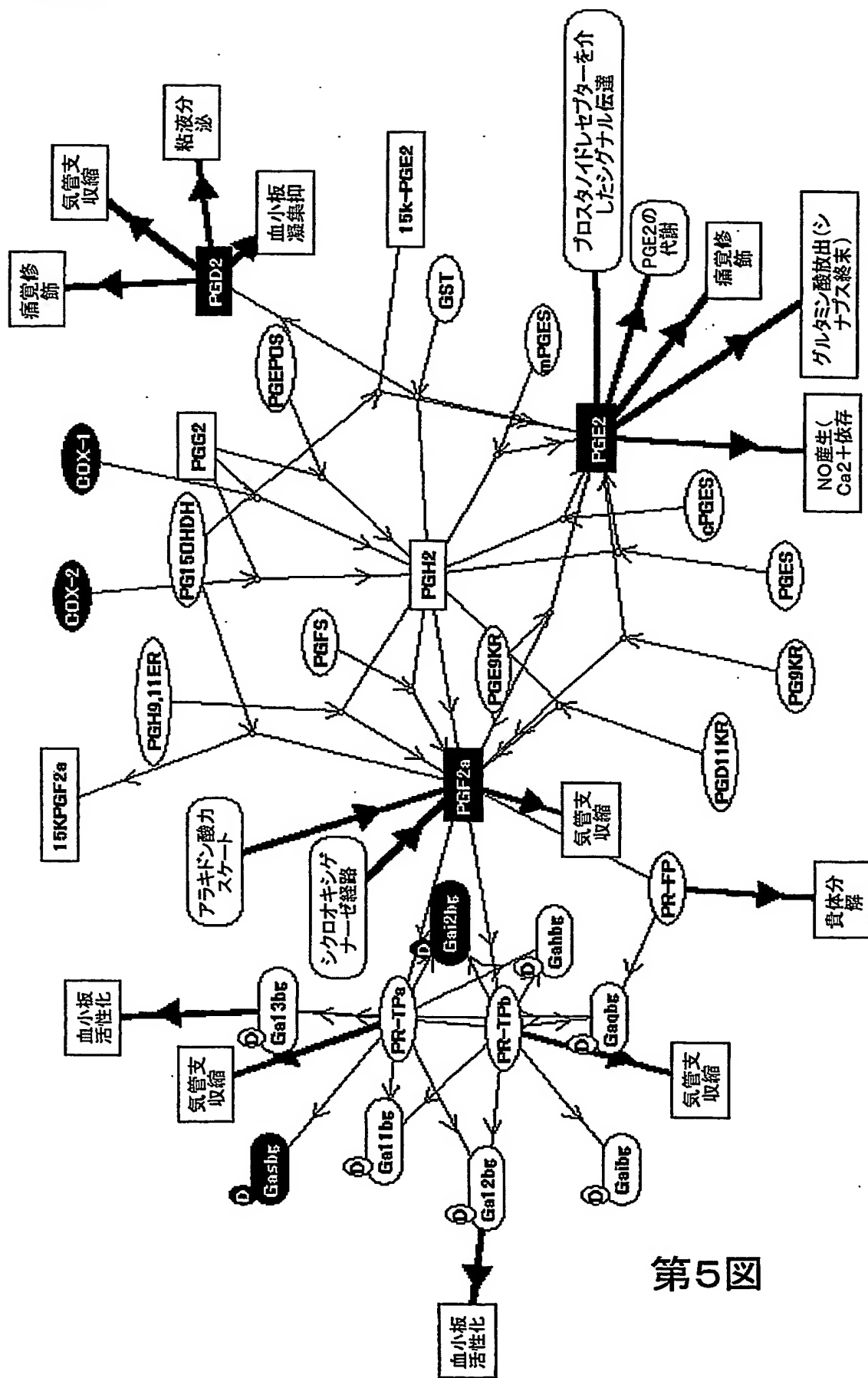


第3図



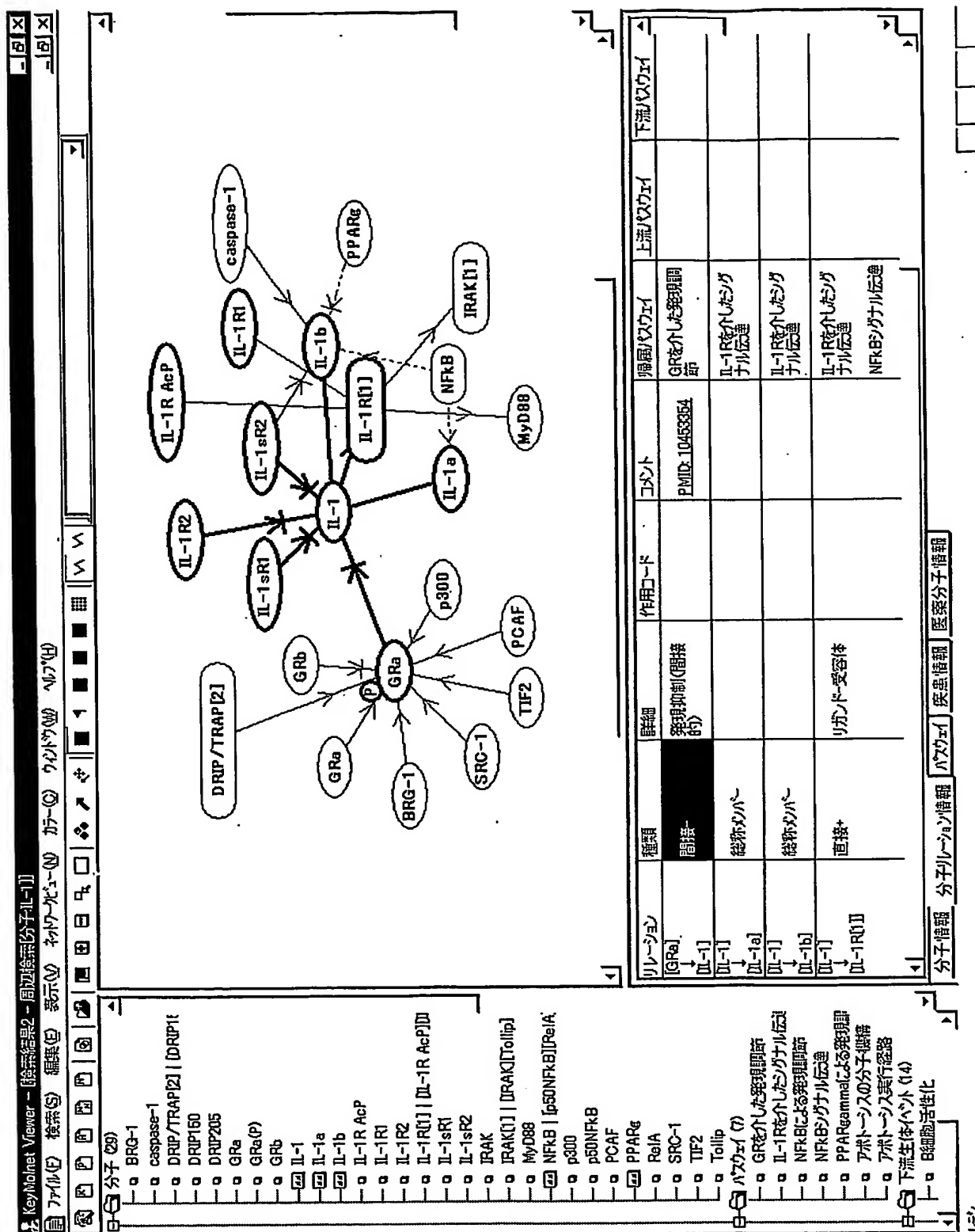
第 4 図



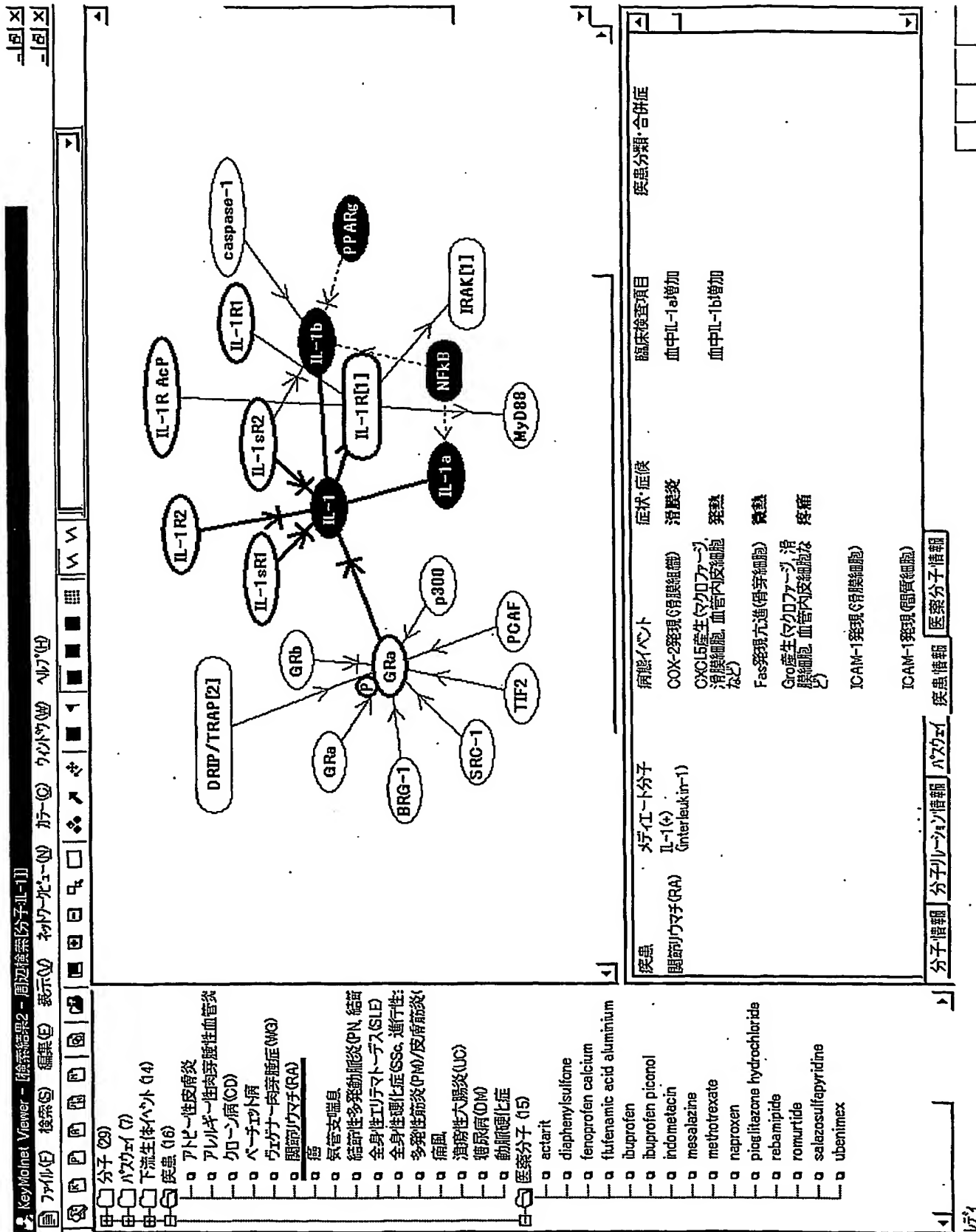


第5図

第6図

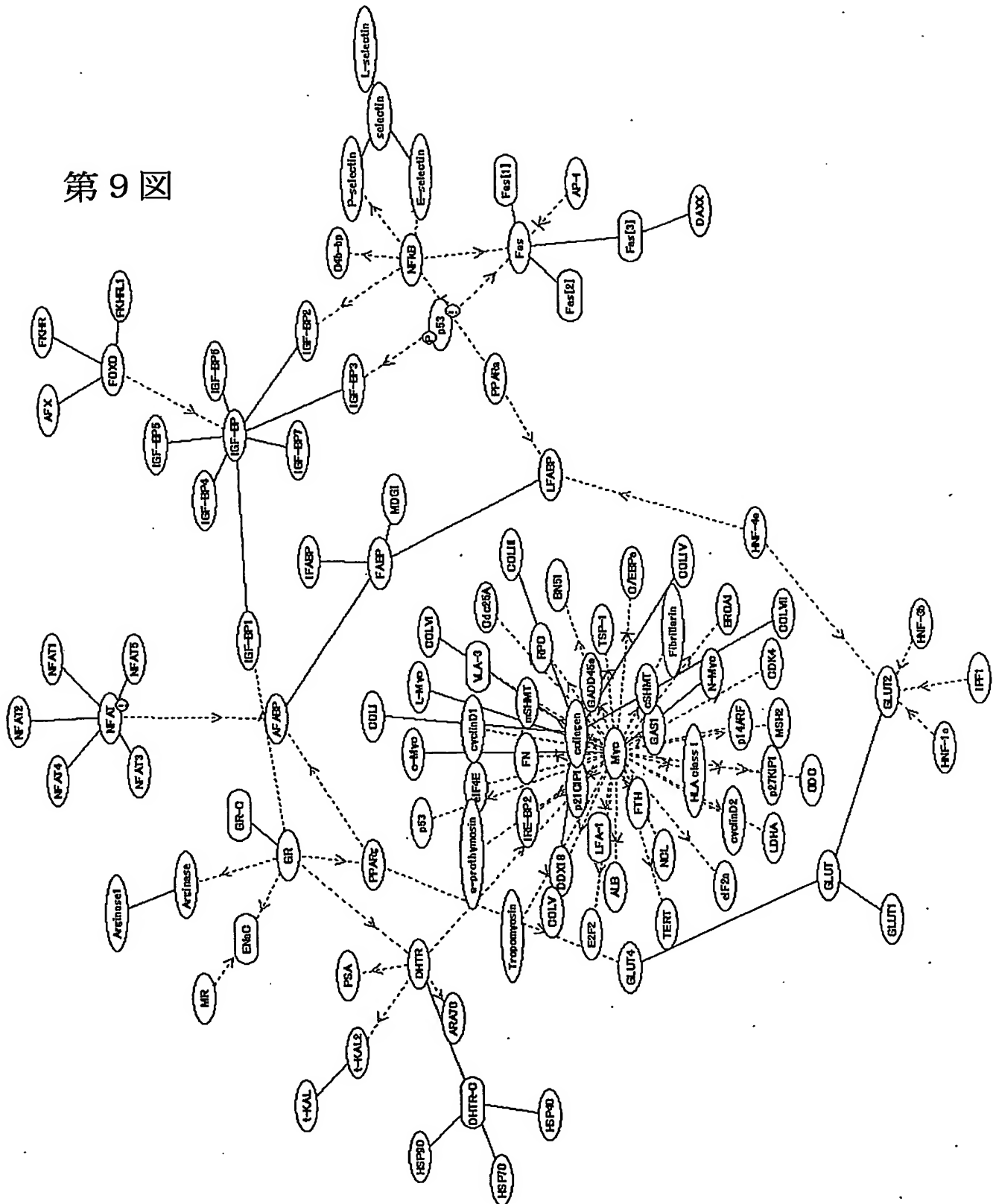


第7図

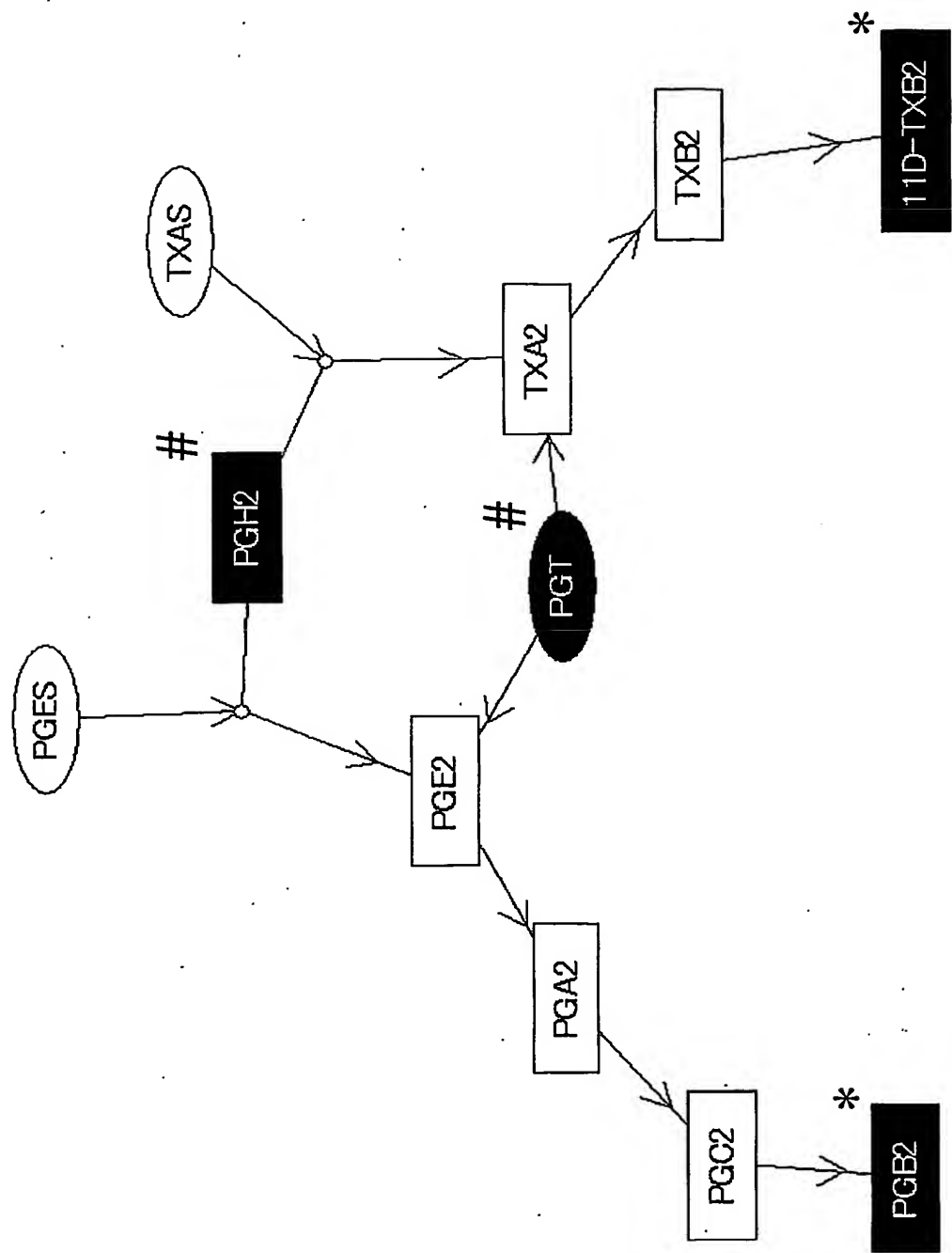


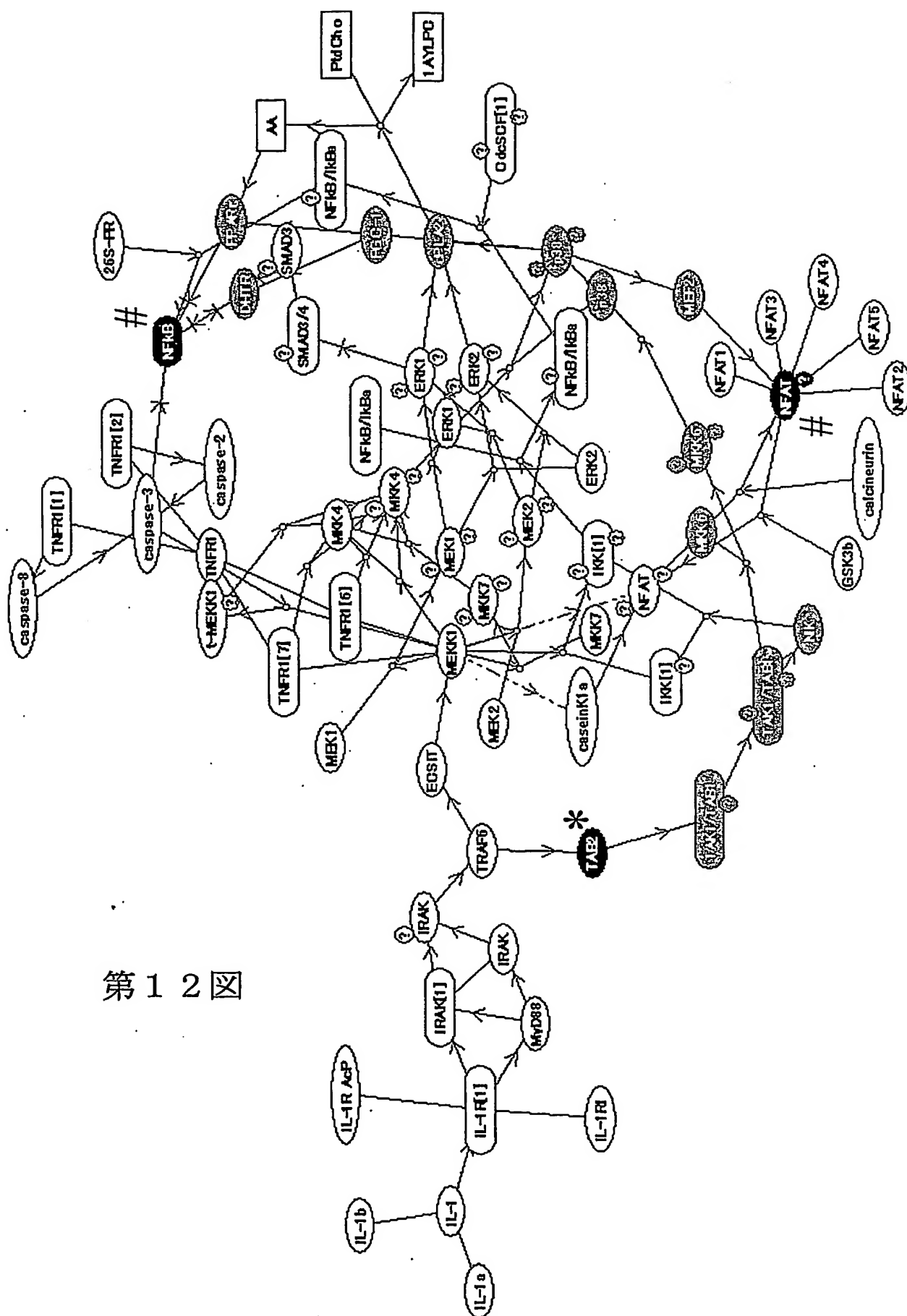
The diagram illustrates the metabolic pathway of Aldose Reductase (ALDR) and its associated molecules. The central molecule is Glucose (Glc). Glucose is converted to Sorbitol by ALDR, which uses NADPH as a cofactor. Sorbitol is then converted to Fructose (Fru) by L-ID2DH. Glucose is also converted to Glucose-6-phosphate (Glc6P) by HK. Glucose-6-phosphate is further converted to Glucose-1-phosphate (Glc1P) and then to UDP-Gal. UDP-Gal is converted to Galactose (Gal) and then to Glucose-6-phosphate. Galactose is also converted to Glucose-6-phosphate by ALDR. Lactose is converted to Glucose and Galactose by lactoseS. Galactose is also converted to Glucose-6-phosphate by ALDR. The diagram includes various cofactors and inhibitors, such as NADPH, NADP+, and H4BP. The diagram is labeled with 'L-ID2DH', 'sorbitol', 'Fru', 'Glc6P', 'HK', 'UDP-Gal', 'lactose', 'lactoseS', '6PYRH4P', '6LACH4P', 'H4BP', 'SPR', and 'ALDR'.

第9図



第 1 1 図





第 1 2 図

分子 (18)

- AA
- AMR
- COX
- COX-1
- COX-2
- H-PGDS
- L-PGDS
- PGD2
- PGE2
- PGES
- PGF2a
- PGG2
- PGH2
- PGJ2
- PGIS
- TXA2
- TXAS

パスウェイ (2)

- EE AhRによる発現調節
- EE プロスタグランド代謝

疾患 (39)

- EE アトピー性皮膚炎
- EE アルルギー性鼻炎
- EE 胃癌
- EE 胃潰瘍
- EE 遺伝子変異に伴う腎疾患
- EE Glomerulonephritis候群
- EE パーダー症候群
- EE 炎症性腸疾患
- EE 慢性大腸炎
- EE 関節リウマチ
- EE 気管支喘息
- EE 虚血性心疾患
- EE 急性冠症候群
- EE 冠動脈狭窄
- EE 血栓形成
- EE 冠状動脈硬化
- EE 高血圧症
- EE 二次性高血圧症

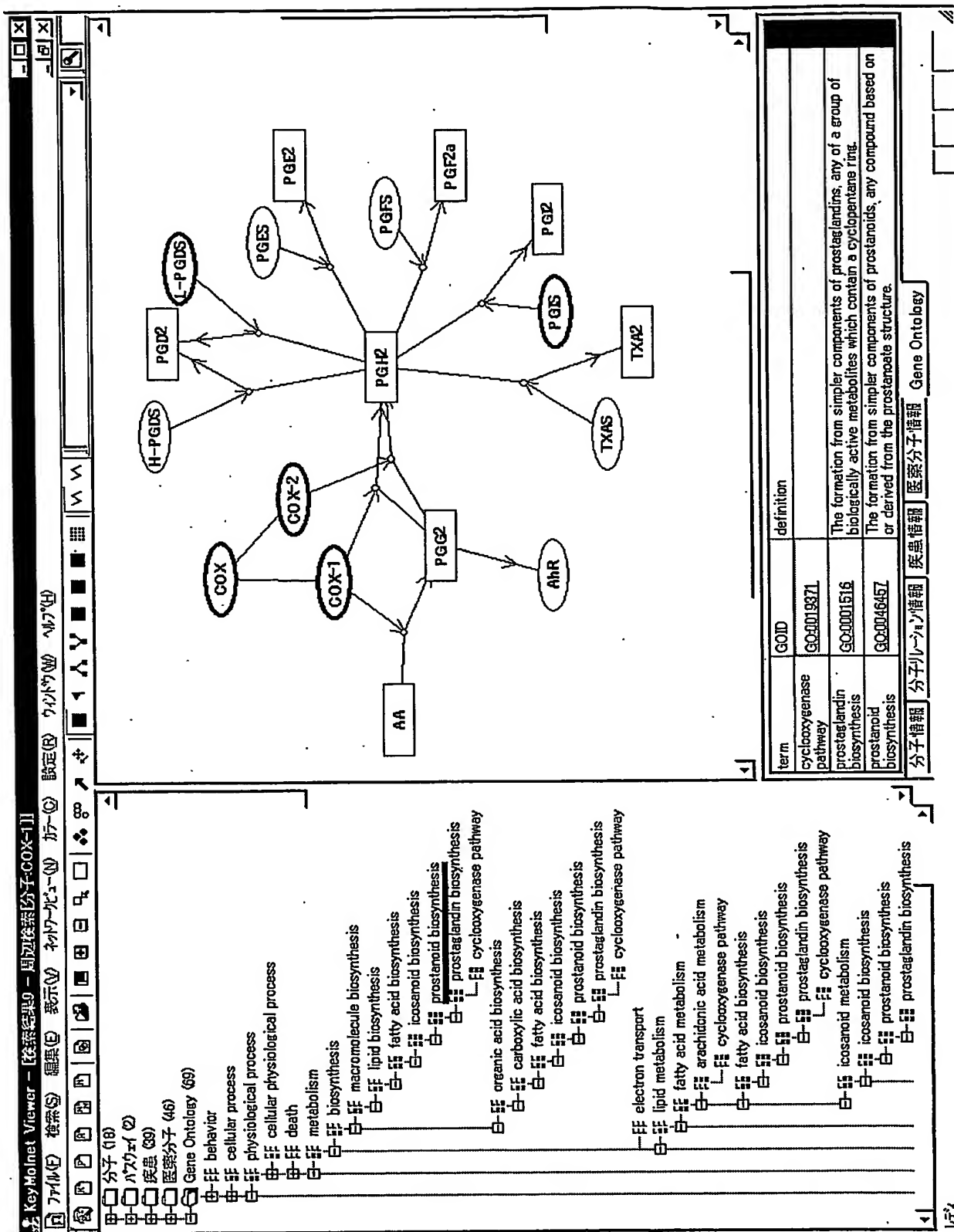
```

graph TD
    AA[AA] --> COX1[COX-1]
    AA --> COX2[COX-2]
    COX1 --> PGH2[PGH2]
    COX2 --> PGH2
    PGH2 --> PGD2[PGD2]
    PGH2 --> PGE2[PGE2]
    PGH2 --> PGF2a[PGF2a]
    PGH2 --> TXA2[TXA2]
    PGD2 --> HPGDS[H-PGDS]
    PGD2 --> LPGDS[L-PGDS]
    PGE2 --> PGES[PGES]
    PGE2 --> PGFS[PGFS]
    PGFS --> PGF2a
    PGFS --> PGIS[PGIS]
    PGIS --> TXA2
    COX1 --> PGG2[PGG2]
    COX2 --> PGG2
    PGG2 --> AMR[AMR]
  
```

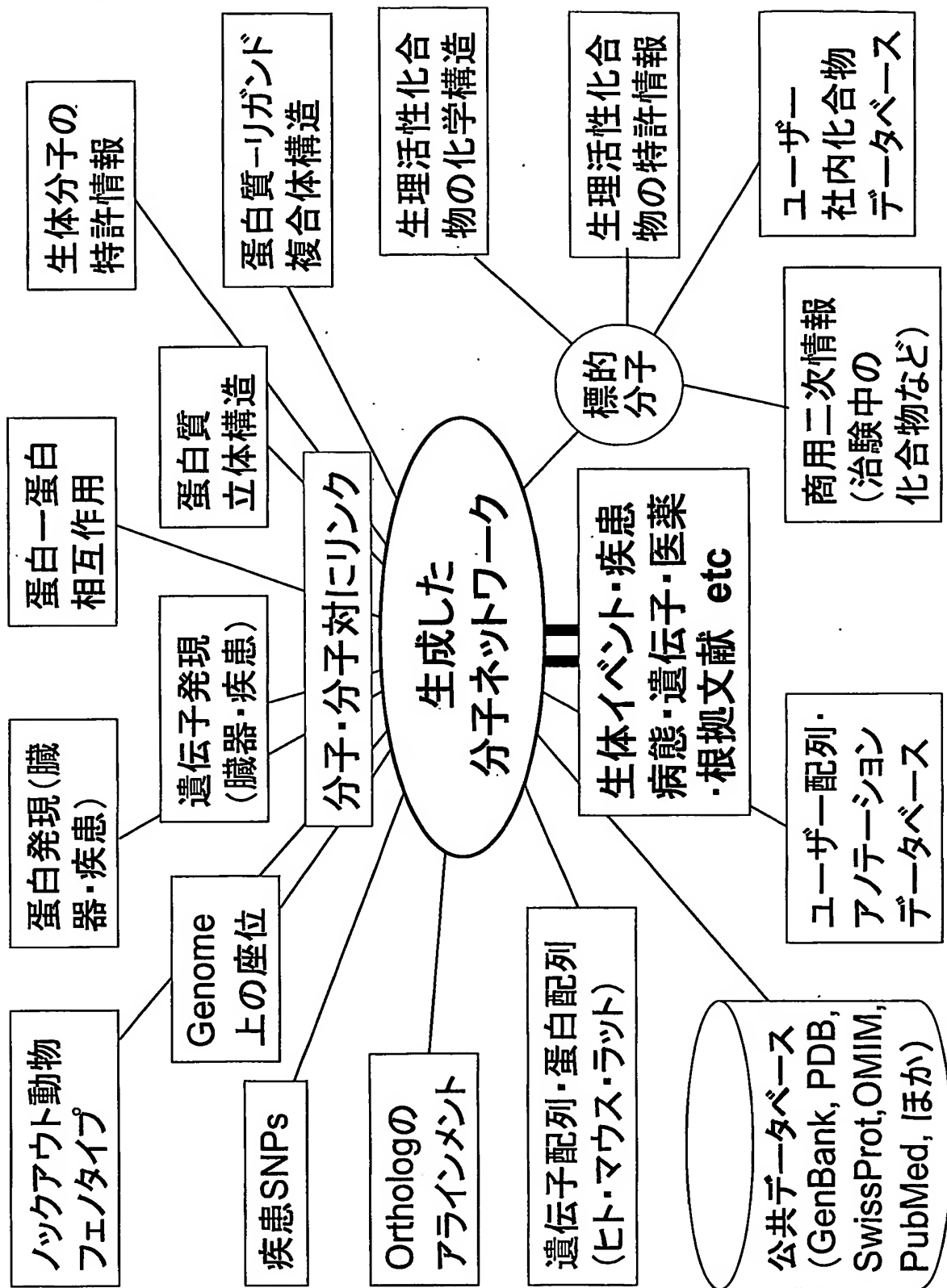
疾患名 / ギャング分子 / 病態(ベクトル)	疾患名別称
- PDGF (platelet derived growth factor) (+)	
- PON (paraoxonase) (-)	
- serotonin (Serotonin) (+)	
- sP-selectin (soluble P-selectin) (+)	
- TXA2 (thromboxane A2) (+)	
- TXA2分泌(血小板)	
- 冠動脈狭窄	
- 血栓形成	
- 血管内皮細胞障害(動脈硬化等)	

分子情報 | **分子レベルの情報** | **疾患情報** | **医家分子情報** | **Gene Ontology**

第 1 4 図



第 1 5 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G06F19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ G06F19/00Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JICST FILE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Hiroshi FUKAGAWA et al., "Idenshi Seigyo Network Kochiku Shien no tame no Work Bench System no Kaihatsu", The Tissue Culture Engineering, 25 February, 2001 (25.02.01), Vol.27, No.2, pages 68 to 71	1-2, 6-7, 14, 24
Y		3-5, 8-13, 15-23, 25-27
Y	WO 2002/023395 A1 (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 21 March, 2002 (21.03.02), Full text; Figs. 1 to 13 (Family: none)	3-5, 8-13, 20-23
Y	Yukari SHIBAGAKI et al., "Graphical Hyogen ni yoru Idenshi Seigyo Network Kochiku Shien System", Proceedings of the Annual Conference of JSAI, (Dai 14 Kai), 03 July, 2000 (03.07.00), pages 543 to 544	15-19, 25-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
02 June, 2004 (02.06.04)Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004704

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hiroshi FUKAGAWA, "Idenshi Network Kaiseki no tame no Platform", Dai 18 Kai Bio Technology Symposium Yokoshu, 28 September, 2000 (28.09.00), pages 18 to 21	1-27
A	Hiroshi FUKAGAWA et al., "Idenshi Seigyo Network Dotei Shien Work Bench Kaihatsu", Dai 18 Kai Bio Technology Symposium Yokoshu, 28 September, 2000 (28.09.00), pages 101 to 104	1-27
A	JP 2002-091991 A (INTEC Web and Genome Infomatics Corp.), 29 March, 2002 (29.03.02), Full text; Figs. 1 to 29 (Family: none)	1-27

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ G06F19/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ G06F19/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JICSTファイル (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	深川浩志 他, 遺伝子制御ネットワーク構築支援のためのワークベンチシステムの開発, 月刊組織培養工学, 2001. 02. 25, 第27巻, 第2号, p. 68-71	1-2, 6-7, 14, 24
Y		3-5, 8-13, 15-23, 25-27
Y	WO 2002/023395 A1 (株式会社医薬分子設計研究所) 2002. 03. 21, 全文, 1-13図 (ファミリーなし)	3-5, 8-13, 20-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 06. 2004

国際調査報告の発送日

29. 6. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

丹治 彰

5 L

3 1 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3560

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	柴垣ゆかり 他, グラフィカル表現による遺伝子制御ネットワーク 構築支援システム, 人工知能学会全国大会(第14回)論文集, 2000. 07. 03, p. 543-544	15-19, 25-27
A	深川浩志, 遺伝子ネットワーク解析のためのプラットフォーム, 第 18回バイオテクノロジーシンポジウム予稿集, 2000. 09. 28, p. 18-21	1-27
A	深川浩志 他, 遺伝子制御ネットワーク同定支援ワークベンチ開 発, 第18回バイオテクノロジーシンポジウム予稿集, 2000. 09. 28, p. 101-104	1-27
A	JP 2002-091991 A (インテック・ウェブ・アンド ・ゲノム・インフォマティクス株式会社) 2002. 03. 29, 全文, 第1-29図 (ファミリーなし)	1-27